

# BEST AVAILABLE COPY

314

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-354511

(P2001-354511A)

(43) 公開日 平成13年12月25日 (2001. 12. 25)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

FI

テマコード\* (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

C 4 C 0 8 3

D 4 C 0 8 6

W

X

7/021

7/021

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-174851 (P2000-174851)

(22) 出願日 平成12年6月12日 (2000. 6. 12)

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 小林 幸次

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地

株式会社資生堂第一リサーチセンター内

(74) 代理人 100098800

弁理士 長谷川 洋子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 美白剤およびこれを配合した皮膚外用剤

(57) 【要約】

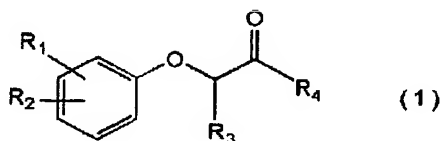
【課題】 新規な美白剤および美白効果に優れた皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 特定の構造を有するフェノキシ酢酸誘導体を有効成分として含有する美白剤、および該美白剤を配合してなる皮膚外用剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で表されるフェノキシ酢酸誘導体の1種または2種以上を有効成分として含有する美白剤。

## 【化1】



〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ はそれぞれ独立に炭素原子数1～8のアルキル基であり； $\text{R}_3$ は水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基であり； $\text{R}_4$ は水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、または $-\text{NR}_5\text{R}_6$ である（ここで、 $\text{R}_5$ は水素原子、または置換若しくは非置換の炭素原子数1～5のアルキル基であり； $\text{R}_6$ は水素原子、置換若しくは非置換の炭素原子数1～5のアルキル基、置換若しくは非置換のアミノ基、または置換若しくは非置換のフェニル基である。また、 $\text{R}_5$ と $\text{R}_6$ はこれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロ環を形成してもよい）。〕

【請求項2】 上記一般式(1)において、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ がともに1，1－ジメチルプロピル基であり、それぞれがベンゼン環の2位と4位に置換されている、請求項1記載の美白剤。

【請求項3】 上記一般式(1)において、 $\text{R}_3$ が水素原子またはエチル基である、請求項2記載の美白剤。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載の美白剤を配合してなる皮膚外用剤。

【請求項5】 美白剤の配合量が有効成分量として皮膚外用剤全量に対して0.001～20.0質量％である、請求項4記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は美白剤およびこれを配合した皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、メラニン生成抑制作用を有し、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の予防および改善に有効な美白剤およびこれを配合した皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】皮膚の色素異常には、しみやそばかすなど美容上のものから、肝斑や雀卵斑等の皮膚病にみられるものまで様々なものがある。これらの色素異常の作用機序には不明な点が多いが、一般的にはホルモンの異常や、日光からの紫外線等が刺激となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。

【0003】このメラニン色素は、表皮の一番下の基底層に存在するメラニン細胞（メラノサイト）内のメラニン生成顆粒（メラノソーム）において産生され、生成し

たメラニンが、浸透作用により隣接細胞へ拡散する。このメラノサイト内における色素生成過程は、必須アミノ酸であるチロシンが酵素チロシナーゼの作用によりドーパキノンとなり、これが酵素的または非酵素的酸化作用により、赤色色素および無色色素を経て黒色のメラニンへと変換されるものと考えられている。したがって、反応の第一段階であるチロシナーゼの作用を抑制することが、メラニン色素産生の抑制に重要である。

【0004】上記のような色素異常の予防・改善には、治療を目的として美白作用物質、すなわちメラニン生成抑制物質が用いられており、例えば、ビタミンCを大量に経口投与する方法、グルタチオンなどを注射する方法、あるいは、コウジ酸、ビタミンCおよびその誘導体、システイン等を軟膏、クリーム、ローション等の形態で局所に塗布する方法などがとられている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来のこれらの方法では、必ずしも十分な効果が得られていないのが実情である。

【0006】一方、欧米では、メラニン生成抑制剤であるハイドロキノンおよびその誘導体が色素斑の脱色を目的に美白剤または医薬品として用いられている。しかしながら、ハイドロキノン誘導体は、効果の発現が極めて緩慢であり、かつその美白効果は必ずしも充分とはいえない。また、ハイドロキノン自体には美白効果が一応認められてはいるものの、安全性で問題があるために使用制限がなされている。このハイドロキノンの副作用を軽減し、かつ美白効果に優れた誘導体が検討されているが、いまだ十分な効果と安全性を兼ね備えたものは得られていない。

【0007】したがって本発明は、美白効果に優れ、かつ、安全性の高い美白剤およびこれを配合した美白用皮膚外用剤を提供することを目的とする。

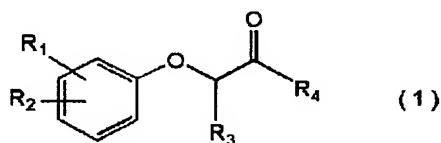
## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、特定のフェノキシ酢酸誘導体が上記課題を解決し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち本発明は、下記一般式(1)で表されるフェノキシ酢酸誘導体の1種または2種以上を有効成分として含有する美白剤を提供するものである。

## 【0010】

## 【化2】



【0011】〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ はそれぞれ独立に炭素原子数1～8のアルキル基であり； $\text{R}_3$ は水素原子または

炭素原子数1～5のアルキル基であり； $R_4$ は水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシル基、または $-NR_5R_6$ である（ここで、 $R_5$ は水素原子、または置換若しくは非置換の炭素原子数1～5のアルキル基であり； $R_6$ は水素原子、置換若しくは非置換の炭素原子数1～5のアルキル基、置換若しくは非置換のアミノ基、または置換若しくは非置換のフェニル基である。また、 $R_5$ と $R_6$ はこれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロ環を形成してもよい）。]

【0012】また本発明は、上記において、一般式（1）中、 $R_1$ 、 $R_2$ がともに1，1-ジメチルプロピル基であり、各々がベンゼン環の2位と4位に置換されている美白剤を提供するものである。

【0013】また本発明は、上記において、一般式（1）中、さらに $R_3$ が水素原子またはエチル基である美白剤を提供するものである。

【0014】さらに本発明は、上記美白剤を配合してなる皮膚外用剤を提供するものである。

【0015】また本発明は、上記において、美白剤の配合量が有効成分量として皮膚外用剤全量に対して0.001～20.0質量％である皮膚外用剤を提供するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳述する。

【0017】本発明に用いるフェノキシ酢酸誘導体は、上記一般式（1）で表される。

【0018】式中、 $R_1$ 、 $R_2$ はそれぞれ独立に炭素原子数1～8のアルキル基を示し、直鎖または分岐鎖状のいずれも含む。具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、3-メチルブチル基、1，1-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*n*-オクチル基、1，1，3，3-テトラメチルブチル基等が挙げられる。なかでも1，1-ジメチルプロピル基が好ましい。

【0019】 $R_3$ は水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基を示し、直鎖または分岐鎖状のいずれも含む。アルキル基としては、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、3-メチルブチル基、1，1-ジメチルプロピル基等を挙げることができる。なかでもエチル基が好ましい。

【0020】 $R_4$ は水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシル基、または $-NR_5R_6$ （ここで、 $R_5$ は水素原子、または置換若しくは非置換の炭素原子数1～5のアルキル基であり； $R_6$ は水素原子、置換若しくは非置換の炭素原子数1～5のアルキル基、置換若しくは非置換のアミノ基、または置換若しくは非置換のフェニル基である。また、 $R_5$ と $R_6$ はこれらが結合している窒素原子

と一緒にヘテロ環を形成してもよい）を示す。

【0021】「炭素原子数1～5のアルコキシル基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基で置換された水酸基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*tert*-ブトキシ基等を挙げることができる。なお、ここにおける炭素原子数1～5のアルキル基とは、上記 $R_3$ の定義における「炭素原子数1～5のアルキル基」と同じである。

【0022】 $R_5$ 、 $R_6$ の「置換若しくは非置換の炭素原子数1～5のアルキル基」とは、水酸基、アミノ基、あるいはカルボキシル基などで置換されていてもよい炭素原子数1～5のアルキル基を表す。置換された炭素原子数1～5のアルキル基としては、例えば2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-アミノエチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル基等を挙げることができる。なお、ここにおける炭素原子数1～5のアルキル基とは、上記 $R_3$ の定義における「炭素原子数1～5のアルキル基」と同じである。

【0023】 $R_6$ の「置換若しくは非置換のアミノ基」とは、炭素原子数1～5のアルキル基、あるいは炭素原子数1～5のアシル基などで置換されていてもよいアミノ基を表す。置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、1-ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基等を挙げることができる。なお、ここにおける炭素原子数1～5のアルキル基とは、上記 $R_3$ の定義における「炭素原子数1～5のアルキル基」と同じであり、炭素原子数1～5のアシル基とは、「炭素原子数1～5のアルキル基」の1位が炭素原子で置換された1-オキソアルキル基を表す。

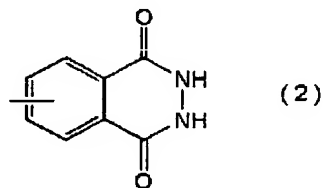
【0024】 $R_6$ の「置換若しくは非置換のフェニル基」における置換基としては、水酸基、アルコキシル基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基等を挙げることができる。ここにおける「アルコキシル基」とは、 $R_4$ の定義における「アルコキシル基」と同じである。また、「置換アミノ基」とは、 $R_6$ における「置換されたアミノ基」と同じであるか、あるいは、その窒素原子がさらにメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、1-ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基等のアミノ基で置換されたものでもよい。この例としては、例えばN-(ジメチルアミノ)-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-(1-ピロリジニル)アミノ基等を挙げることができる。

【0025】また、 $R_6$ の「置換若しくは非置換のフェニル基」は、このフェニル基が他のヘテロ原子などと一緒に

緒になって形成される二環性のものでもよく、例えば次式(2)～(7)に示す基が例示される。

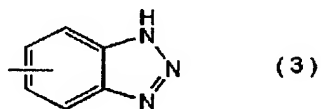
【0026】

【化3】



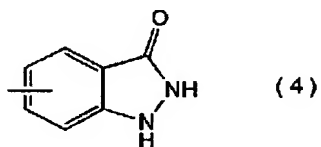
【0027】

【化4】



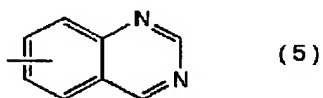
【0028】

【化5】



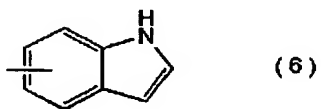
【0029】

【化6】



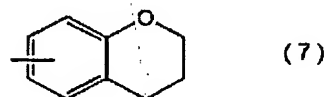
【0030】

【化7】



【0031】

【化8】



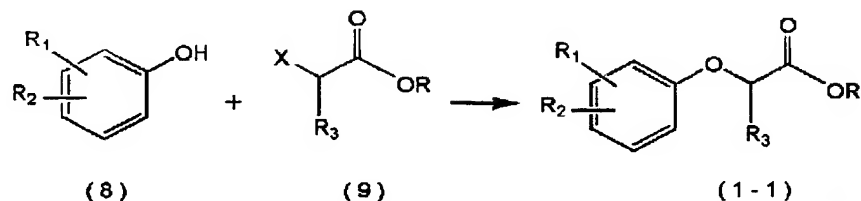
【0032】 $R_5$ と $R_6$ が窒素原子と一緒に形成する「ヘテロ環」とは、 $R_5$ と $R_6$ の末端同士が結合手で結ばれ、付根の窒素原子と一緒に形成される環を意味し、その際、当該窒素以外にさらに1個または2個のヘテロ原子を含んでもよい。具体的には、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基等を挙げることができる。

【0033】本発明に用いるフェノキシ酢酸誘導体はいずれもハロゲン化銀写真感光材料に含有される添加剤として公知の物質であり、例えば、特公平6-42057号公報、特公平6-82201公報、あるいはこれら公報中に挙げられている文献等に記載されている。また、類似化合物が、特開昭63-313773号公報において除草剤および殺菌剤として、あるいは、特開平8-81451号公報において中枢神経系疾患および炎症性疾患の予防または治療に有効な化合物として公知である。しかしながら、本発明に用いるフェノキシ酢酸誘導体が美白効果を有することはこれまで知られておらず、本発明者らによって初めて見出されたものである。

【0034】本発明に用いる上記一般式(1)で表されるフェノキシ酢酸誘導体は、例えば、以下のようにして製造することができる。

【0035】

【化9】

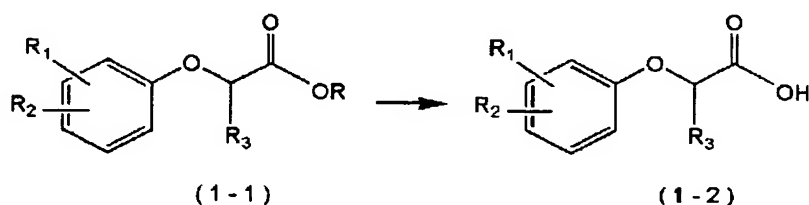


【0036】二置換フェノール誘導体(8)をアセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、2-ハロゲン脂肪酸エステル(9)(式中、Xは臭素、塩素等のハロゲン原子を表し、Rは炭素原子数1～5のアルキル基を表す)と室温から還流温度

で反応することにより、 $R_4$ が炭素原子数1～5のアルコキシル基である本発明化合物(1-1)を得ることができる。

【0037】

【化10】

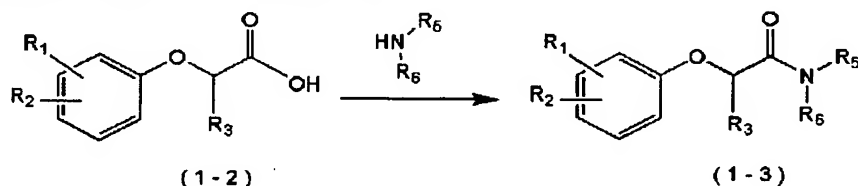


【0038】本発明化合物(1-1)を、エタノールなどの溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の水溶液を加え、室温から還流温度で反応することにより、 $R_4$ が水酸基である本発明化合物(1-2)を得ること

ができる。

【0039】

【化11】



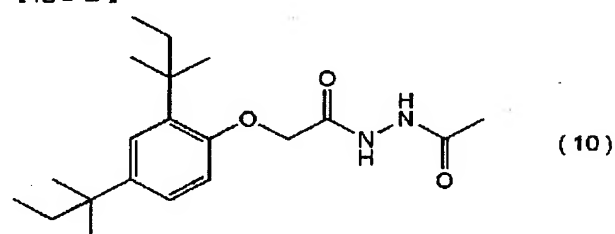
【0040】本発明化合物(1-2)を、アミン誘導体( $R_5 R_6 NH$ ;  $R_5, R_6$ は上記一般式(1)で定義したとおり)との縮合反応に付すことにより、 $R_4$ が $NR_5 R_6$ である本発明化合物(1-3)を得ることができる。本縮合反応は、例えば、「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫著、丸善(株)、昭和60年発行)記載の公知の方法、すなわち、酸塩化物法、活性エステル法、混合酸無水物法、アジド法、DCC法、DCC-additive法等を用いることによって達成される。

【0041】本発明に用いられる上記一般式(1)で表されるフェノキシ酢酸誘導体の具体例としては、例えば以下に示す化合物10~29が挙げられるが、これら例示に限定されるものでないことはもちろんである。

【0042】(化合物10)  $N'$ -アセチル-2-[2,4-ジ(*tert*-ペンチル)フェノキシ]アセトヒドラジド

【0043】

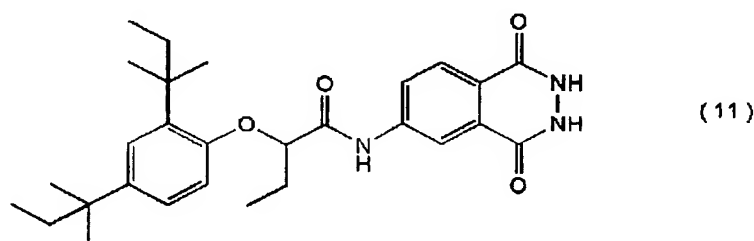
【化12】



【0044】(化合物11)  $N$ -(1,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-フタラジニル)-2-[2,4-ジ(*tert*-ペンチル)フェノキシ]ブタンアミド

【0045】

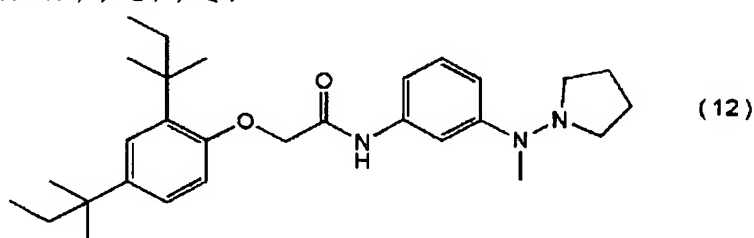
【化13】



【0046】(化合物12) 2-[2,4-ジ(*tert*-ペンチル)フェノキシ]- $N$ -{3-[メチル(ピロリジニル)アミノ]フェニル}アセトアミド

【0047】

【化14】

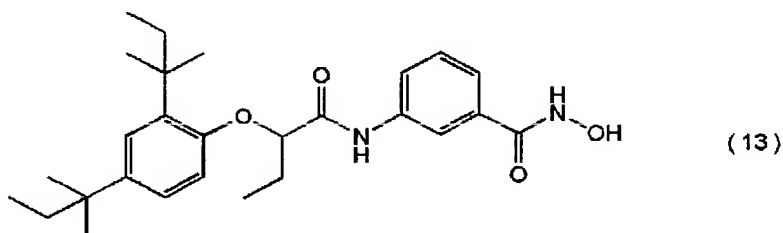


【0048】(化合物13) 3-{2-[2,4-ジ

(*tert*-ペンチル)フェノキシ]ブタノイルアミ

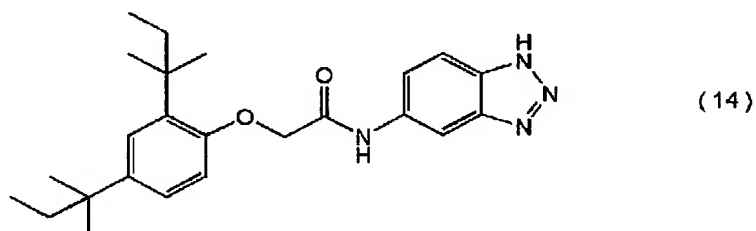
ノ}-N-ヒドロキシベンズアミド  
【0049】

【化15】



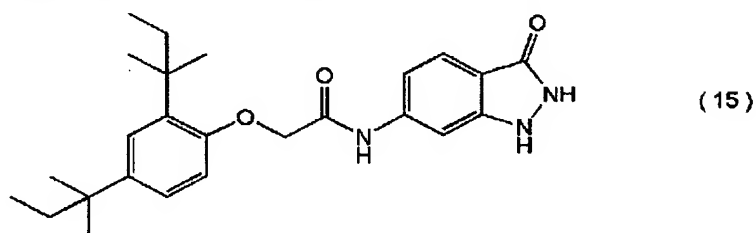
【0050】(化合物14) N-(1H-1,2,3-  
ベンゾトリアゾール-5-イル)-2-[2,4-ジ  
(tert-ペンチル)フェノキシ]アセトアミド

【0051】  
【化16】



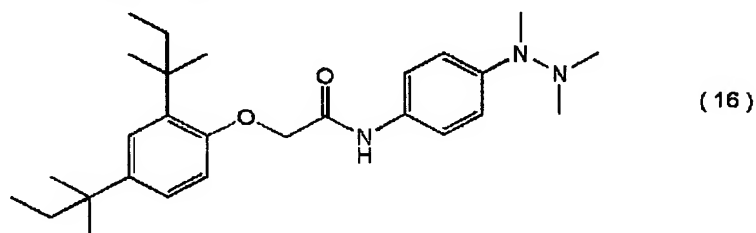
【0052】(化合物15) 2-[2,4-ジ(ter  
t-ペンチル)フェノキシ]-N-(3-オキソ-2,  
3-ジヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)アセト

アミド  
【0053】  
【化17】



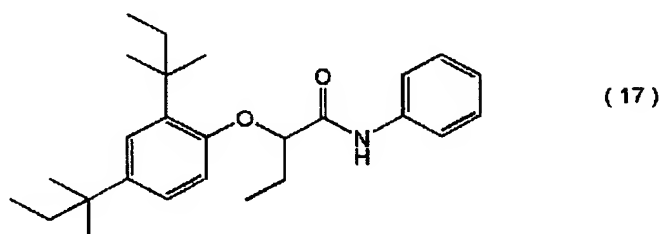
【0054】(化合物16) 2-[2,4-ジ(ter  
t-ペンチル)フェノキシ]-N-[4-(1,2,2-  
トリメチルヒドラジノ)フェニル]アセトアミド

【0055】  
【化18】



【0056】(化合物17) 2-[2,4-ジ(ter  
t-ペンチル)フェノキシ]-N-フェニルブタンアミ  
ド

【0057】  
【化19】

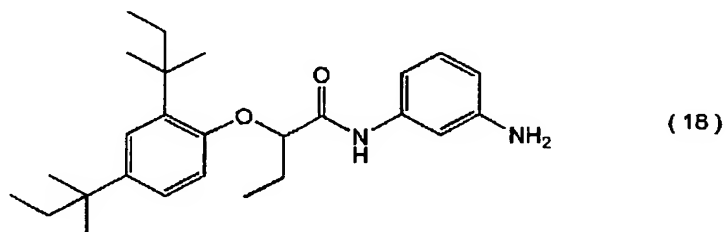


【0058】(化合物18) N-(3-アミノフェニ

ル)-2-[2,4-ジ(tert-ペンチル)フェノ

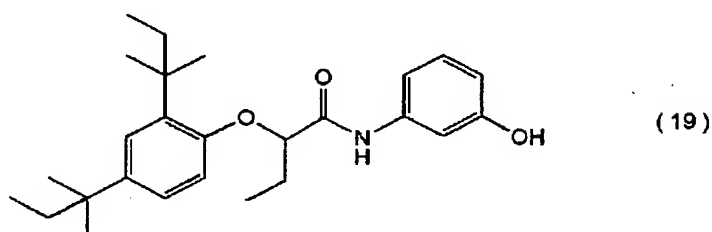
キシ]ブタンアミド  
【0059】

【化20】



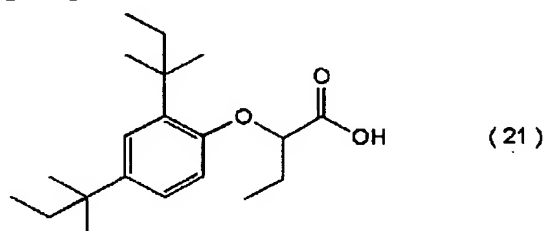
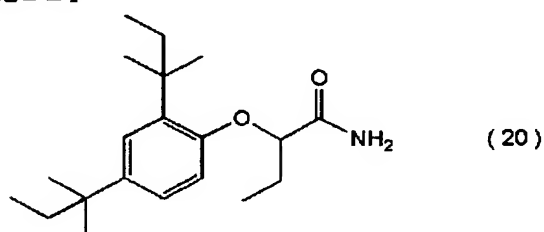
【0060】(化合物19) 2-[2,4-ジ(ter  
t-ペンチル)フェノキシ]-N-(3-ヒドロキシフ  
ェニル)ブタンアミド

【0061】  
【化21】



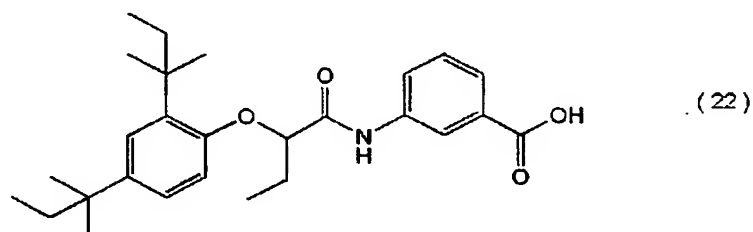
【0062】(化合物20) 2-[2,4-ジ(ter  
t-ペンチル)フェノキシ]ブタンアミド  
【0063】  
【化22】

【化23】



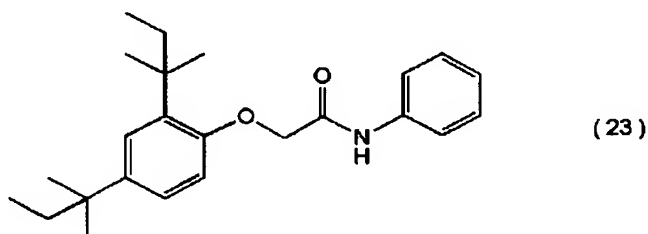
【0064】(化合物21) 2-[2,4-ジ(ter  
t-ペンチル)フェノキシ]酪酸  
【0065】

【0066】(化合物22) 3-{2-[2,4-ジ  
(tert-ペンチル)フェノキシ]ブタノイルアミ  
ノ}安息香酸  
【0067】  
【化24】



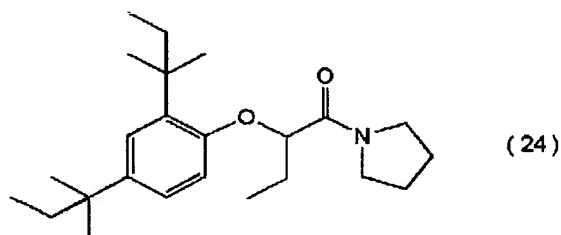
【0068】(化合物23) 2-[2,4-ジ(ter  
t-ペンチル)フェノキシ]-N-フェニルアセトアミ  
ド

【0069】  
【化25】



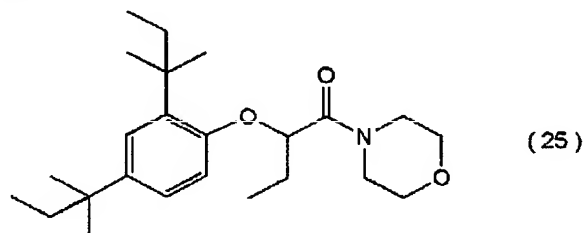
【0070】(化合物24) 2-[2,4-ジ(ter  
ターペンチル)フェノキシ]-1-(1-ピロリジニ  
ル)-1-ブタノン

【0071】  
【化26】



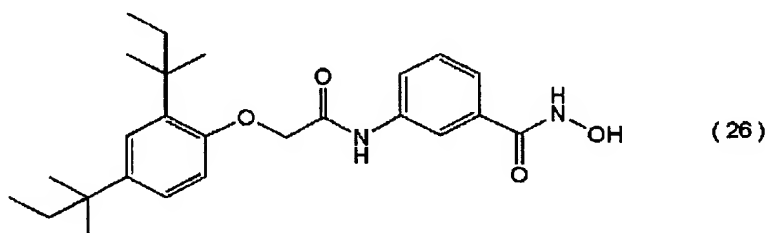
【0072】(化合物25) 2-[2,4-ジ(ter  
ターペンチル)フェノキシ]-1-モルホリノ-1-ブ  
タノン

【0073】  
【化27】



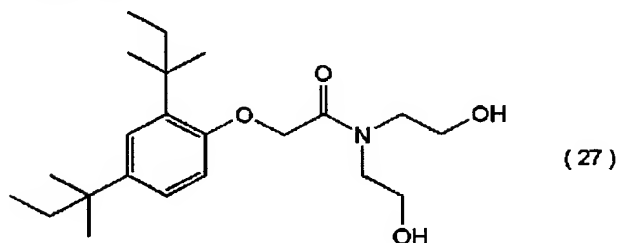
【0074】(化合物26) 3-{2-[2,4-ジ  
(terターペンチル)フェノキシ]アセチルアミノ  
-N-ヒドロキシベンズアミド

【0075】  
【化28】



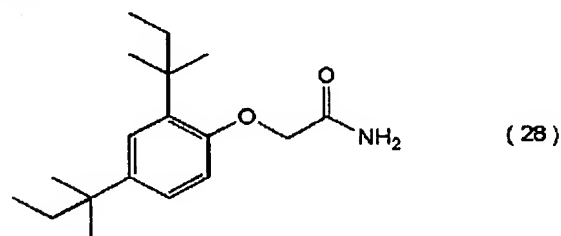
【0076】(化合物27) 2-[2,4-ジ(ter  
ターペンチル)フェノキシ]-N,N-ビス(2-ヒド  
ロキシエチル)アセトアミド

【0077】  
【化29】



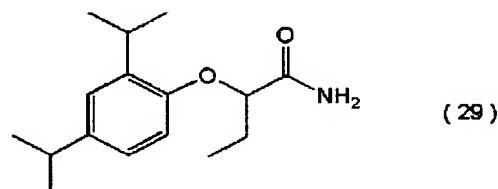
【0078】(化合物28) 2-[2,4-ジ(ter  
ターペンチル)フェノキシ]アセトアミド

【0079】  
【化30】



【0080】(化合物29) 2-(2,4-ジイソプロ  
ピルフェノキシ)ブタンアミド

【0081】  
【化31】



【0082】本発明の皮膚外用剤は、上記一般式(1)で表されるフェノキシ酢酸誘導体を配合することにより製造され、その配合量は有効成分量として皮膚外用剤全量中0.001~20.0質量%が好ましく、より好ましくは0.01~10.0質量%、特に好ましくは0.1~7.0質量%である。配合量が0.001質量%未満では美白効果に乏しく、一方、20.0質量%を超えても美白効果の増大は期待できない。

【0083】本発明の皮膚外用剤の剤型は、美白効果を十分に発揮できれば任意に選択可能であり、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系等、どのような剤型でもかまわない。また、その製品形態も任意であり、化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧料やファンデーション、口紅、アイシャドー等のメーキャップ化粧料やボディー化粧料、芳香化粧料、洗浄料、軟膏等に用いることができる。

【0084】本発明の皮膚外用剤には、上記の美白剤の他に通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分を必要に応じて適宜、配合してもよい。このように任意添加成分としては、例えば粉末成分、液体油脂、固体油脂、ロウ、炭化水素、高級脂肪酸、高級アル



コール、エステル、シリコーン、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤、保湿剤、水溶性高分子、増粘剤、皮膜剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、低級アルコール、多価アルコール、糖、アミノ酸、有機アミン、高分子エマルジョン、pH調整剤、皮膚栄養剤、ビタミン、酸化防止剤、酸化防止助剤、香料、水などが挙げられる。

【0085】その他の配合可能成分としては、例えば防腐剤（例えばエチルパラベン、ブチルパラベン等）、消炎剤（例えばグリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、アラントイン等）、上記以外の美白剤（例えばビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸、等）、各種抽出物（例えばオウバク、オウレン、シコン、シャクヤク、センブリ、バーチ、セージ、ビワ、ニンジン、アロエ、ゼニアオイ、アイリス、ブドウ、ヨクイニン、ヘチマ、ユリ、サフラン、センキュウ、ショウキュウ、オトギリソウ、オノニス、ニンニク、トウガラシ、チンピ、トウキ、海藻、等）、賦活剤（例えばローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体、等）、血行促進剤（例えばノニル酸ワレニルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、ニコチン酸β-ブトキシエチルエステル、カプサイシン、ジンゲロン、カンタリスチンキ、イクタモール、タンニン酸、α-ボルネオール、ニコチン酸トコフェロール、イノシトールヘキサニコチネート、シクランデレート、シンナリジン、トラゾリン、アセチルコリン、ベラパミル、セファランチン、γ-オリザノール、等）、抗脂漏剤（例えば硫黄、チアントール、等）、抗炎症剤（例えばトラネキサム酸、チオタウリン、ヒポタウリン、等）などが挙げられる。

#### 【0086】

【実施例】以下に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれによってなんら限定されるものではない。なお、配合量は特記しない限りすべて質量%で示す。

【0087】なお、以下の各実施例では、上記で例示した化合物10～29（化12～31に示す各化合物）を用いた。

【0088】（実施例1～8、9～10、11～13、14、15）化合物10～17、19～20、23～25、27、29を用いて、下記に示す方法によりメラニン生成量の視感判定、チロシナーゼ残存活性率を測定し、美白効果について評価した。

【0089】I. 細胞培養方法マウス由来のB16メラノーマ培養細胞を使用した。10%FBSおよびテオフィリン（0.09mg/ml）を含むイーグルMEM

培地中でCO<sub>2</sub>インキュベーター（95%空気、5%CO<sub>2</sub>）内、37℃の条件下で培養した。培養24時間後に本発明に係るフェノキシ酢酸誘導体を配合した試料溶液（DMSO溶液）を試料濃度が10<sup>-3</sup>質量%若しくは10<sup>-4</sup>質量%になるように添加し、さらに3日間培養を続け、以下の方法でメラニン生成量の視感判定およびチロシナーゼ活性抑制効果を測定した。

【0090】なお、美白効果の評価においては、メラニン生成量の視感判定を主項目とし、チロシナーゼ活性抑制効果は参考値とした。

【0091】II. メラニン生成量の視感判定ウエルのプレートの蓋上に拡散板を置き、倒立顕微鏡で細胞内のメラニン量を観察した。対照として本発明の化合物を添加していない試料（コントロール）を用い、それとの比較を行い、下記判定基準により評価した。また参考例として、すでにメラニン生成抑制作用のあることが知られているハイドロキノンについても上記と同様の試験を行った。結果を表1に示す。なお、表1中、メラニン生成量の視感判定評価「-」は、当該濃度での試験を実施していないことを示す。

#### 〈判定基準〉

- ： コントロールに比べ白い（メラニン量が少ない）
- △： コントロールに比べやや白い（メラニン量がやや少ない）
- ×： コントロールと同程度（メラニン量が同程度）

#### 【0092】III. チロシナーゼ活性の測定

測定前にウエル中の培地を除去し、PBS100μlで2回洗った。各ウエルに45μlの1%トライトン-X（ローム・アンド・ハース社製、界面活性剤）を含むPBS培地を加えた。1分間プレートを振動させ、よく細胞膜を破壊し、マイクロプレートリーダーで475nmの吸光度を測定してこれを0分時の吸光度とした。その後すばやく5μlの10mMのL-DOPA溶液を加えて、37℃のインキュベーターに移し、60分間反応させた。

【0093】反応後、1分間プレートを振動させ、60分時の吸光度（475nm）を測定した。本発明化合物を添加していない試料（コントロール）の場合の0分時と60分時の吸光度差に対するフェノキシ酢酸誘導体添加試料の前記吸光度差をチロシナーゼ活性率とした。また、参考例として、チロシナーゼ活性抑制作用があることが知られているハイドロキノンについても上記と同様の試験を行った。結果を表1に示す。なお、表1中、チロシナーゼ残存活性率評価「-」は、当該濃度での試験を実施していないことを示す。

#### 【0094】

#### 【表1】

	メラニン生成量の視感判定		チロシナーゼ残存活性率 (%)	
	濃度 10 <sup>-4</sup> 質量%	濃度 10 <sup>-3</sup> 質量%	濃度 10 <sup>-4</sup> 質量%	濃度 10 <sup>-3</sup> 質量%
実施例 1 (化合物 10)	×	○	100	79
実施例 2 (化合物 11)	×	○	96	—
実施例 3 (化合物 12)	○	○	77	32
実施例 4 (化合物 13)	○	—	89	—
実施例 5 (化合物 14)	×	○	100	15
実施例 6 (化合物 15)	—	○	—	66
実施例 7 (化合物 16)	×	○	83	27
実施例 8 (化合物 17)	×	○	89	21
実施例 9 (化合物 19)	△	—	88	—
実施例 10 (化合物 20)	×	○	98	74
実施例 11 (化合物 23)	△	○	61	10
実施例 12 (化合物 24)	△	○	79	14
実施例 13 (化合物 25)	△	○	82	20
実施例 14 (化合物 27)	×	○	94	86
実施例 15 (化合物 29)	—	△	—	93
ハイドロキノン	×	△	82	60

【0095】表1の結果より、本発明のフェノキシ酢酸誘導体は、ハイドロキノンに比べ、同等以上のメラニン生成抑制効果を示すことが確認され、優れた美白効果を

(実施例16) クリーム

(配合成分)

	(質量%)
(1) ステアリン酸	6.0
(2) ステアリルアルコール	3.0
(3) イソプロピルミリステート	18.0
(4) グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
(5) プロピレングリコール	10.0
(6) フェノキシ酢酸誘導体(化合物10)	10.0
(7) 苛性カリ	0.2
(8) エチレンジアミン四酢酸四ナトリウム塩	0.01
(9) 酢酸トコフェロール	0.1
(10) ブチルパラベン	適量
(11) 香料	適量
(12) イオン交換水	残余

(製法) (12)に(5)、(7)および(8)を加えて溶解し、70℃に保った(水相)。その他の成分を混合して加熱溶解して70℃に保ち(油相)、水相に油相を徐々に加えて70℃で予備乳化を行った。次いでホモ

(実施例17) クリーム

(配合成分)

	(質量%)
(1) ステアリン酸	5.0
(2) ソルビタンモノステアリン酸エステル	2.5
(3) POE (20) ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5

奏することがわかる。

【0096】

ミキサーにて均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、クリームを得た。

【0097】

(11) 01-354511 (P2001-35TJL8)

(4) アルブチン	7.0
(5) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(6) プロピレングリコール	10.0
(7) フェノキシ酢酸誘導体(化合物12)	1.0
(8) グリセリントリオクタノエート	10.0
(9) スクワレン	5.0
(10) パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3.0
(11) エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩	0.01
(12) エチルパラベン	0.3
(13) 香料	適量
(14) イオン交換水	残余

(製法) (14) に (6) および (11) を加えて溶解し、70℃に保った(水相)。その他の成分を混合して加熱溶解して70℃に保ち(油相)、水相に油相を徐々に加えて70℃で予備乳化を行った。次いでホモミキサ

ーにて均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、クリームを得た。

【0098】

## (実施例18) クリーム

(配合成分)	(質量%)
(1) ステアリルアルコール	7.5
(2) ステアリン酸	1.5
(3) 水添ラノリン	2.0
(4) スクワラン	5.0
(5) 2-オクチルドデシルアルコール	6.0
(6) POE (25) セチルエーテル	3.0
(7) グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
(8) プロピレングリコール	5.0
(9) プラセンタエキス	0.1
(10) ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
(11) オクチルシンナメート	4.0
(12) フェノキシ酢酸誘導体(化合物13)	0.5
(13) エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩	0.03
(14) エチルパラベン	0.3
(15) 香料	適量
(16) イオン交換水	残余

(製法) (16) に (8) および (13) を加えて溶解し、70℃に保った(水相)。その他の成分を混合して加熱溶解して70℃に保ち(油相)、水相に油相を徐々に加えて70℃で予備乳化を行った。次いでホモミキサ

ーにて均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、クリームを得た。

【0099】

## (実施例19) クリーム

(配合成分)	(質量%)
(1) ステアリン酸	6.5
(2) ソルビタンモノステアリン酸エステル	2.0
(3) POE (20) ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
(4) プロピレングリコール	10.0
(5) フェノキシ酢酸誘導体(化合物14)	0.5
(6) グリセリントリオクタノエート	10.0
(7) スクワレン	5.0
(8) ヒアルロン酸ナトリウム	1.0
(9) エチレンジアミン四酢酸三ナトリウム塩	0.01
(10) グルコース	0.5
(11) アスコルビン酸グルコシド	5.0

( 12 ) エチルパラベン	0.3
( 13 ) 香料	適 量
( 14 ) イオン交換水	残 余

(製法) ( 14 ) に ( 4 ) および ( 9 ) を加えて溶解し、70℃に保った(水相)。その他の成分を混合して加熱溶解して70℃に保ち(油相)、水相に油相を徐々に加えて70℃で予備乳化を行った。次いでホモミキサー

ーにて均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、クリームを得た。

【0100】

(実施例20) 乳液

(配 合 成 分)	(質量%)
( 1 ) ステアリン酸	2.0
( 2 ) セチルアルコール	1.5
( 3 ) ワセリン	5.0
( 4 ) デカメチルシクロペンタシロキサン (「エキセコールD-5」)	1.0
( 5 ) 流動パラフィン	10.0
( 6 ) POE (10) モノオレイン酸エステル	2.0
( 7 ) ポリエチレングリコール (PEG1500)	3.0
( 8 ) トリエタノールアミン	1.0
( 9 ) ヒアルロン酸ナトリウム	0.05
( 10 ) フェノキシ酢酸誘導体 (化合物16)	1.0
( 11 ) カルボキシビニルポリマー (「カーボボール941」、B.F. Goodrich Chemical company)	0.05
( 12 ) アスコルビン酸グルコシド	3.0
( 13 ) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
( 14 ) エチルパラベン	0.3
( 15 ) 香料	適 量
( 16 ) イオン交換水	残 余

(製法) 少量の( 16 ) に( 11 ) を溶解し(A相)、残りの( 16 ) に( 7 )、( 8 ) および( 13 ) を加え、加熱溶解して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保ち(油相)、水相に油

相を添加して予備乳化を行った。次いでA相を加えてホモミキサーで均一に乳化後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、乳液を得た。

【0101】

(実施例21) 乳液

(配 合 成 分)	(質量%)
( 1 ) POE (20) POP (2) セチルアルコール	1.0
( 2 ) シリコン化合物 (「シコーンKF96」(20cs) (信越化学工業))	2.0
( 3 ) 流動パラフィン (中粘度)	3.0
( 4 ) プロピレングリコール	5.0
( 5 ) グリセリン	2.0
( 6 ) 4-メトキシ-4-メ-ブチルベンゾイルメタン	3.5
( 7 ) エタノール	15.0
( 8 ) カルボキシビニルポリマー	0.3
( 9 ) 水酸化カリウム	適 量
( 10 ) 防腐剤	適 量
( 11 ) プラセンタエキス	5.0
( 12 ) フェノキシ酢酸誘導体 (化合物20)	3.0
( 13 ) イオン交換水	残 余

(製法) ( 13 ) と( 7 ) に胎盤抽出物を加温溶解し、さらに( 4 ) 以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保った(水相)。他の油性成分を混合し、加熱融解して7

0℃に保った(油相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、乳液を得た。

## 【0102】

## (実施例22) 乳液

## (配 合 成 分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2.5
(2) セチルアルコール	1.0
(3) ワセリン	5.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) POE (10) モノオレイン酸エステル	2.0
(6) ポリエチレングリコール (PEG1500)	3.0
(7) トリエタノールアミン	1.0
(8) フェノキシ酢酸誘導体 (化合物23)	1.0
(9) グリチルリチン酸	0.5
(10) アミノ酸	0.3
(11) カルボキシビニルポリマー (「カーボボール941」、B.F. Goodrich Chemical company)	0.05
(12) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(13) アルブチン	3.0
(14) エチルパラベン	0.3
(15) 香料	適 量
(16) イオン交換水	残 余

(製法) 少量の(16)に(11)を溶解し(A相)、残りの(16)に(6)、(7)および(12)を加え、加熱溶解して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保ち(油相)、水相に油

相を添加して予備乳化をつた。次いでA相を加えてホモミキサーで均一に乳化後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、乳液を得た。

## 【0103】

## (実施例23) 乳液

## (配 合 成 分)

(質量%)

(油相部)	
ステアリルアルコール	2.0
スクワレン	2.0
ワセリン	2.5
脱臭液状ラノリン	1.5
月見草油	2.0
ミリスチン酸イソプロピル	5.0
グリセリンモノオレート	2.0
POE (60) 硬化ヒマシ油	2.0
酢酸トコフェロール	0.05
フェノキシ酢酸誘導体 (化合物24)	1.0
トラネキサム酸	5.0
エチルパラベン	0.2
ブチルパラベン	0.1
香料	適 量
(水相部)	
グリセリン	5.0
ヒアルロン酸ナトリウム	0.01
カルボキシビニルポリマー (「カーボボール941」、B.F. Goodrich Chemical company)	0.2
水酸化カリウム	0.2
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
精製水	残 余

(製法) 油相部および水相部を各々70℃にて溶解し、

水相部に油相部を混合し、乳化機で乳化後、熱交換機で

30℃まで冷却し、乳液を得た。

【0104】

(実施例24) ゼリー

(配 合 成 分)	(質量%)
(1) 95%エタノール	10.0
(2) ジプロピレングリコール	12.5
(3) POE (50) オレイルエーテル	2.0
(4) カルボキシビニルポリマー (「カーボボール940」、B.F. Goodrich Chemical company)	1.0
(5) アルブチン	0.5
(6) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(7) フェノキシ酢酸誘導体 (化合物25)	5.0
(8) 苛性ソーダ	0.15
(9) L-アルギニン	0.1
(10) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン スルホン酸ナトリウム	0.05
(11) メチルパラベン	0.2
(12) エチレンジアミン四酢酸三ナトリウム塩	0.05
(13) 香料	適 量
(14) イオン交換水	残 余

(製法) (14) に (4) を均一に溶解した (水相)。  
(1) に (3) を溶解し、水相に添加した。さらに、そ  
の他の成分を添加し、最後に (8) および (9) を添加

して中和し、増粘させてゼリーを得た。

【0105】

(実施例25) 美容液

(配 合 成 分)	(質量%)
(A相)	
95%エタノール	10.0
POE (20) オクチルドデカノール	1.1
メチルパラベン	0.2
パントテニールエチルエーテル	0.1
フェノキシ酢酸誘導体 (化合物12)	1.0
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー (「カーボボール940」、B.F. Goodrich Chemical company)	0.2
トラネキサム酸	3.0
精製水	残 余

(製法) A相およびC相をそれぞれ均一に溶解し、C相  
にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて溶解

し、美容液を得た。

【0106】

(実施例26) バック

(配 合 成 分)	(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	6.0
POE (60) 硬化ヒマシ油	5.0
(B相)	
フェノキシ酢酸誘導体 (化合物20)	0.5
オリーブ油	5.0

酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	適量
(C相)	
ポリビニルアルコール(ケン化度90、重合度2000)	13.0
エタノール	7.0
アルブチン	3.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
精製水	残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化後、これをC相に加えて充填し、パックを得た。【0107】

(実施例27) ビールオフ型パック

(配合成分)

(質量%)

(アルコール相)	
95%エタノール	10.0
POE(15)オレイルアルコールエーテル	2.0
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	3.5
防腐剤	適量
香料	適量
フェノキシ酢酸誘導体(化合物23)	3.0
(水相)	
トラネキサム酸	2.0
ポリビニルアルコール	12.0
グリセリン	3.0
ポリエチレングリコール(PEG1500)	1.0
イオン交換水	残余

(製法) 80℃にて水相を調製し、50℃に冷却する。し、放冷し、ビールオフ型パックを得た。【0108】  
ついで室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合

(実施例28) 固形ファンデーション

(配合成分)

(質量%)

(1)タルク	43.1
(2)カオリン	15.0
(3)セリサイト	10.0
(4)亜鉛華	7.0
(5)二酸化チタン	3.8
(6)黄色酸化鉄	2.9
(7)黒色酸化鉄	0.2
(8)スクワラン	8.0
(9)イソステアリン酸	4.0
(10)モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
(11)オクタン酸イソセチル	2.0
(12)フェノキシ酢酸誘導体(化合物24)	1.0
(13)防腐剤	適量
(14)香料	適量

(製法) (1)～(7)の粉末成分をブレンダーで十分に混合し、これに(8)～(11)の油性成分、(12)～(14)を加え、よく混練した後、容器に充填、成形し、固形ファンデーションを得た。【0109】

(実施例29) 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(配合成分)

(質量%)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3
セリサイト	5.4
カオリン	3.0
黄色酸化鉄	0.8
黒色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	50.0
1,3-ブチレングリコール	4.5
フェノキシ酢酸誘導体(化合物25)	1.0
トラネキサム酸	2.0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。さらに加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香

料を添加して室温まで冷却し、乳化型ファンデーションを得た。

【0110】

(実施例30) 化粧水

(配 合 成 分)	(質量%)
エタノール	8.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
POE(20)オレイルアルコールエーテル	1.8
フェノキシ酢酸誘導体(化合物12)	0.5
アスコルビン酸マグネシウム	3.0
2-ヒドロキシー-4-メトキシベンゾフェノン	
5-スルホン酸ナトリウム	0.1
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	0.5
プルラン	0.05
ホホバ油	0.5
苛性カリ	0.015
エチレンジアミン四酢酸三ナトリウム塩	0.01
香料	0.1
イオン交換水	残量

(製法) 上記の各成分を攪拌混合して化粧水を得た。

【0111】

(実施例31) ローション

(配 合 成 分)	(質量%)
(1) 精製水	40.0
(2) ジプロピレングリコール	5.0
(3) 1,3-ブチレングリコール	10.0
(4) ポリエチレングリコール(PEG400)	10.0
(5) エチルアルコール	20.0
(6) POE(60)硬化ヒマシ油	3.0
(7) パラメトキシケイ皮酸オクチル	1.0
(8) フェノキシ酢酸誘導体(化合物20)	1.0
(9) アルブチン	4.0
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(11) アスコルビン酸グルコシド	5.0



# BEST AVAILABLE COPY

(第 7) 01-354511 (P2001-35) JL8

(12) トリエタノールアミン

5.0

(13) 香料

適量

(製法) (5) に (6)、(7) および (13) を溶解する (アルコール相)。一方、エタノールに (8) および (9) をあらかじめ溶解し、さらに (1) にその他の多価アルコールを添加し、十分に溶解させた (水相)。

水相にアルコール相を添加し、十分に攪拌し、ローションを得た。

【0112】

(実施例 32) 化粧水

(配合成分)

(質量%)

フェノキシ酢酸誘導体 (化合物 23)

0.5

アラセクタ

0.2

ハイドロキノン-β-D-(N-アセチルグルコサミン)

0.1

ジメチルミリスチルアミンオキシド

0.01

エタノール

9.0

POE (20) オレイルエーテル

1.0

アスコルビン酸グルコシド

5.0

防腐剤

適量

香料

適量

精製水

残部

(製法) 上記の各成分を攪拌混合して化粧水を得た。

【0113】

(実施例 33) ローション

(配合成分)

(質量%)

エチルアルコール

55.0

POE (25) 硬化ヒマシ油エーテル

2.0

酸化防止剤

適量

防腐剤

適量

香料

適量

フェノキシ酢酸誘導体 (化合物 24)

5.0

コウジ酸

3.0

ヘキサメタリン酸ナトリウム

適量

イオン交換水

残余

(製法) 上記の各成分を攪拌混合してローションを得た。

【0114】

(実施例 34) ローション

(配合成分)

(質量%)

(アルコール相)

95%エタノール

55.0

POE (40) 硬化ヒマシ油

2.0

酸化防止剤

適量

防腐剤

適量

フェノキシ酢酸誘導体 (化合物 25)

1.0

(水相)

ジプロピレングリコール

5.0

ヘキサメタリン酸ナトリウム

適量

イオン交換水

残余

(製法) 常法に従いアルコール相および水相を調製後、可溶化してローションを得た。

【0115】

(実施例 35) コールドクリーム

(配合成分)

(質量%)

固形パラフィン

5.0

蜜ロウ

10.0

ワセリン	15.0
流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	2.0
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	2.0
4-メトキシ-4-ヒドロキシベンゾイルメタン	3.5
石鹸粉末	0.1
硼砂	0.2
フェノキシ酢酸誘導体 (化合物25)	3
イオン交換水	残 余
香料	適 量
防腐剤	適 量
酸化防止剤	適 量

(製法) 上記の各成分を攪拌混合してコールドクリームを得た。

【0116】実施例16～35はいずれも美白効果に優れていた。

【0117】

【発明の効果】本発明によれば、メラニン抑制作用およびチロシナーゼ活性抑制作用を有するフェノキシ酢酸誘導体を配合することにより、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の淡色化や美白効果に優れた美白剤および皮膚外用剤を提供できる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-コード (参考)
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	
	31/366		31/366
	31/40		31/40
	31/404		31/404
	31/416		31/416
	31/4192		31/4192
	31/502		31/502
	31/517		31/517
	31/5375		31/5375
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
(72) 発明者 伊福 欧二	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第一リサーチセンター内		
(72) 発明者 太田 直美	神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第一リサーチセンター内		
(72) 発明者 穴戸 忠夫	神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社足柄研究所		
(72) 発明者 御子柴 尚	神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社足柄研究所		

# BEST AVAILABLE COPY

(註 9) ) 01-354511 (P2001-35TJL8

F ターム(参考) 4C083 AA072 AA082 AA122 AB032  
AB212 AB242 AB282 AB352  
AB432 AB442 AC012 AC022  
AC072 AC092 AC102 AC122  
AC182 AC212 AC242 AC262  
AC342 AC352 AC422 AC432  
AC442 AC472 AC482 AC522  
AC532 AC542 AC562 AC582  
AC612 AC641 AC642 AC792  
AC831 AC832 AC841 AC842  
AD042 AD092 AD112 AD162  
AD202 AD212 AD332 AD392  
AD512 AD532 AD642 AD662  
CC02 CC04 CC05 CC07 CC12  
CC13 CC14 CC22 DD17 DD21  
DD22 DD23 DD31 EE16  
4C086 AA01 AA02 BA08 BC07 BC13  
BC37 BC41 BC46 BC61 BC73  
MA01 MA02 MA28 MA63 ZA89  
ZC20

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**